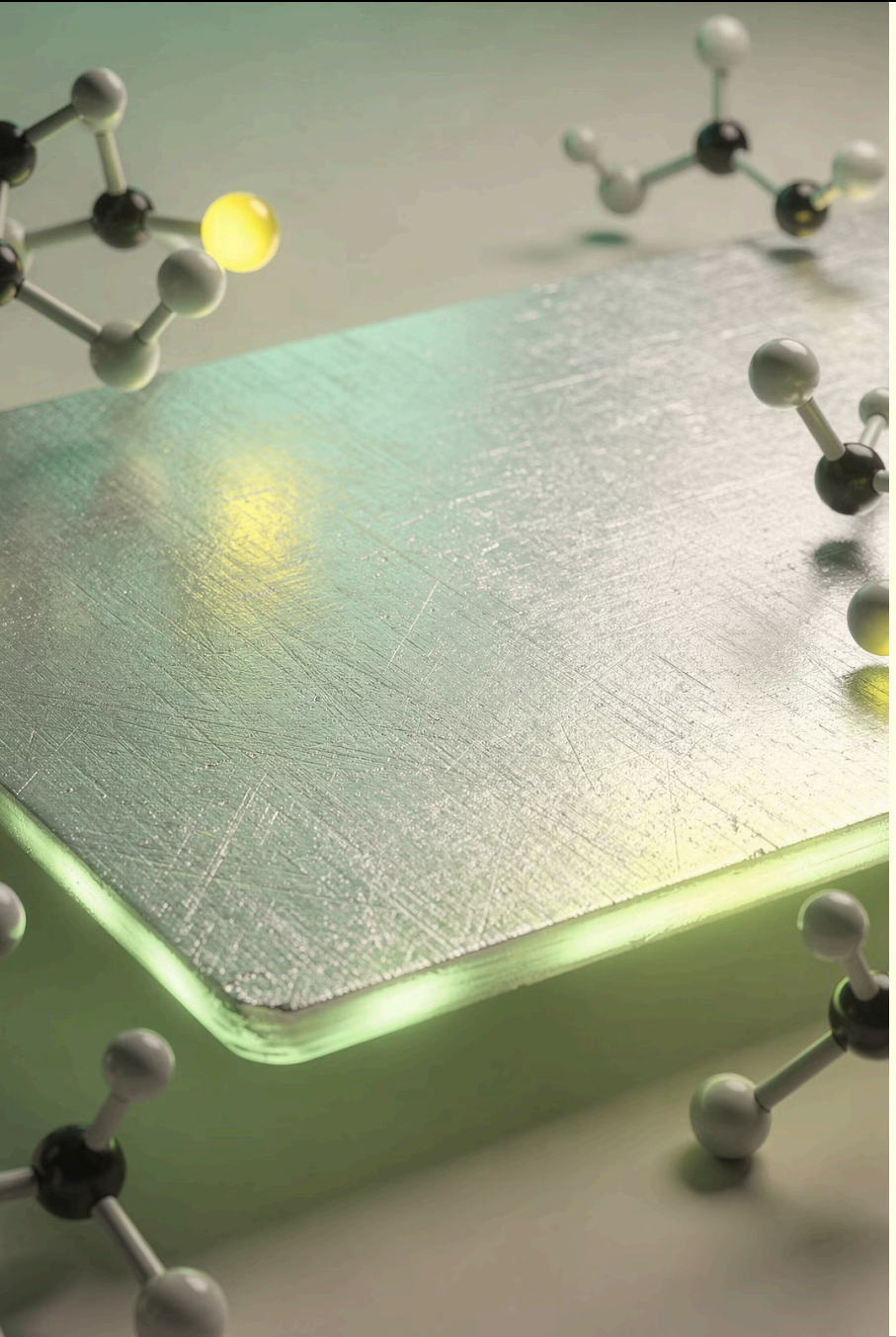
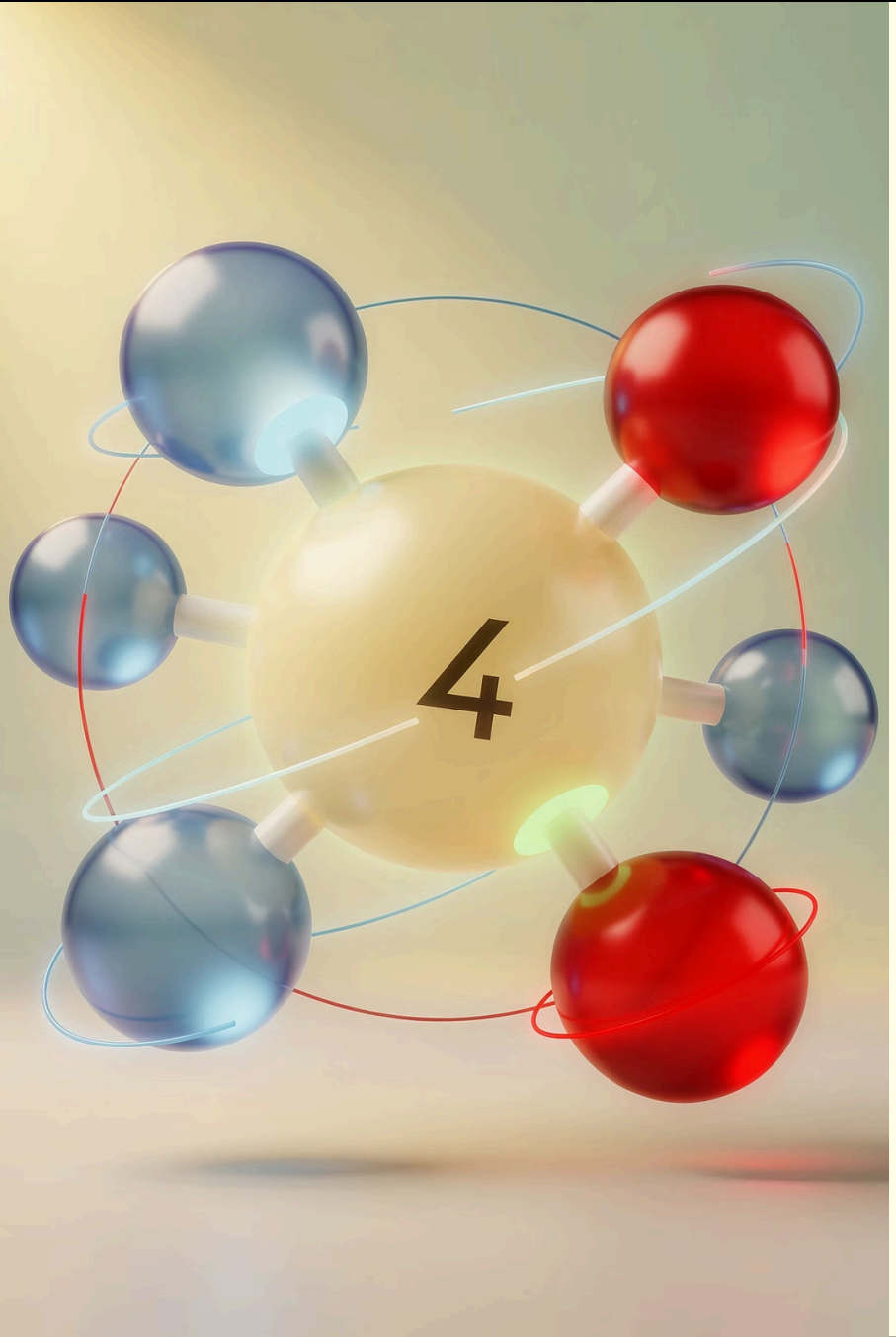


Organomagnezyum Kimyası ve Alkollerin Mimari Sentezi

Grignard Reaktifleri Üzerine Kapsamlı Bir Analiz

Ders Sunumu

TERADİGMA

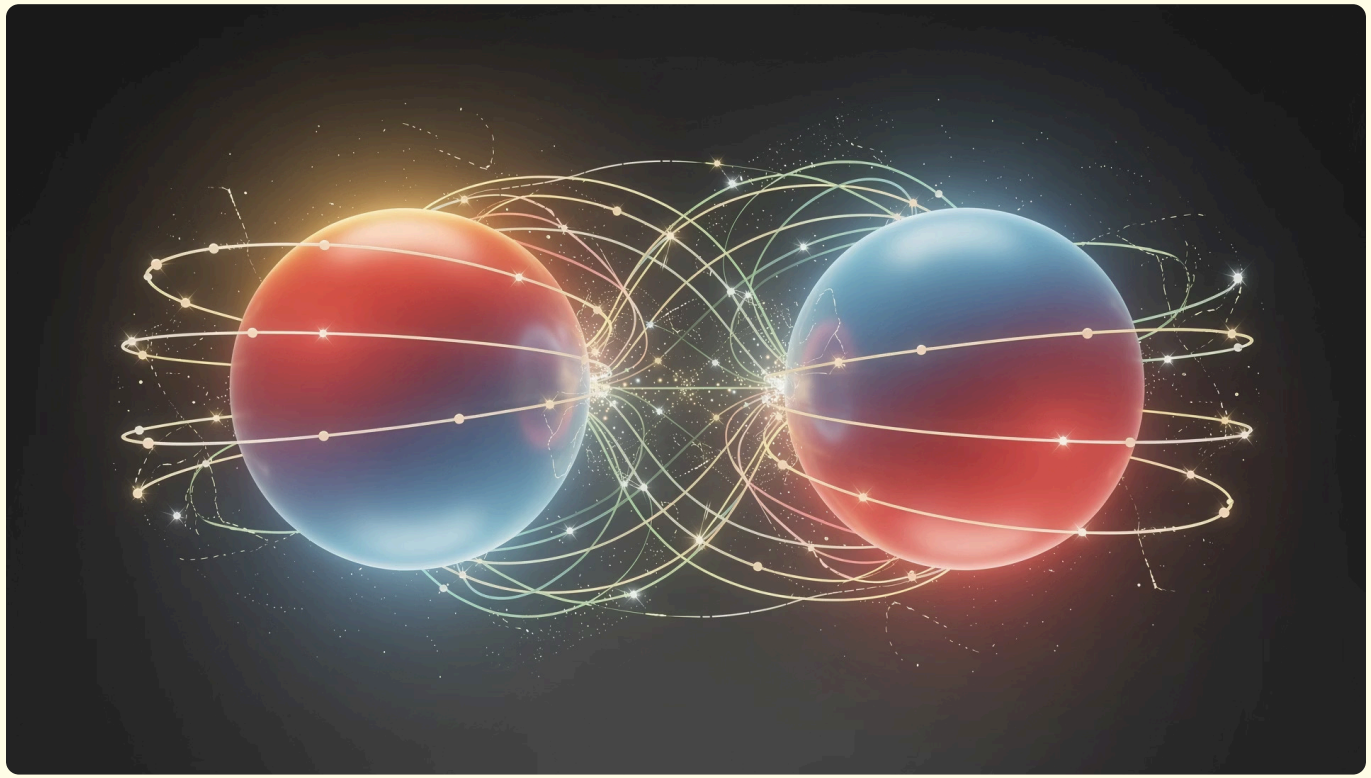


Karbon: Elektrofilik mi, Nükleofilik mi?

Karbon, elektronegatifliği (~2.55) nedeniyle oksijen veya halojenlerle bağ yaptığında kısmi pozitif yük (δ+) kazanır ve elektrofilik karakter taşır.

Alkol sentezinde ise karbon iskeletinin büyütülmesi için karbonun **nükleofilik** bir karaktere dönüştürülmesi zorunludur.

Umpolung: Kutupluluk Değişimi



Alkil halojenür (R-X), metalik magnezyumla etkileşime girdiğinde karbon-halojen bağı kırılır; yerine karbon-magnezyum bağı (C-Mg) inşa edilir.

- Bağ elektronları karbon üzerine yoğunlaşır → karbon δ- karakteri kazanır
- Karbon, güçlü bir nükleofil konumuna getirilmiş olur
- Bu fenomen kimyada **umpolung** (kutupluluk değişimi) olarak adlandırılır

Magnezyumun Hassas Konumu

Magnezyum (elektronegatiflik ~1.31), periyodik tabloda reaktivite ile stabilite arasındaki hassas denge noktasına yerleştirilmiştir.

Lityum

Çok iyonik, kontrolsüz derecede reaktif bağlar

Magnezyum

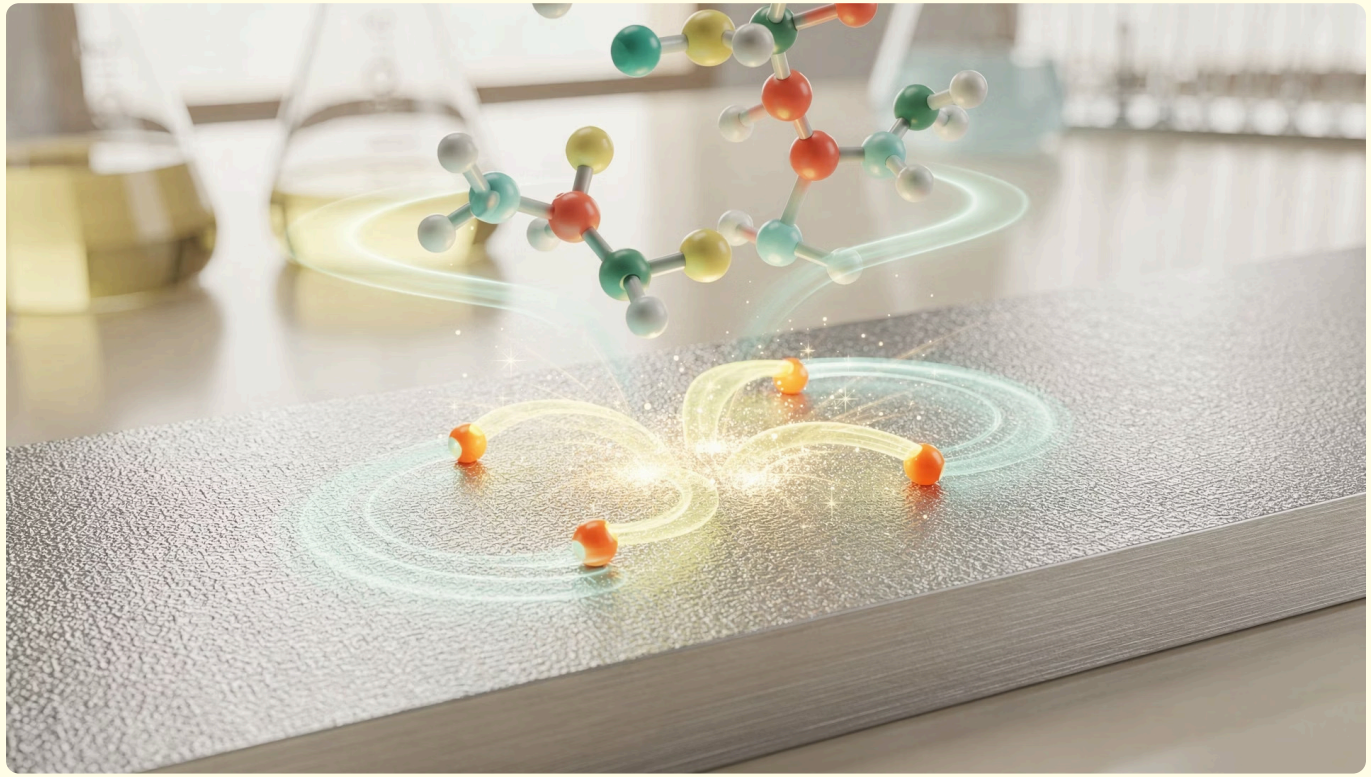
Eter çözücülerde kararlı kalabilen, karbonil gruplarına katılmaya yeten reaktivite

Çinko

Yeterince nükleofilik olmayan bağlar

> *Magnezyumun bu hassas konumu, periyodik tablodaki elementlerin özelliklerinin rastgele değil, birbiriyle etkileşime girerek karmaşık yapılar oluşturabilecek bir potansiyel ve nizam üzere tertip edildiğini düşündürür.*

Grignard Reaktifinin Hazırlanması



Genel reaksiyon denklemi:

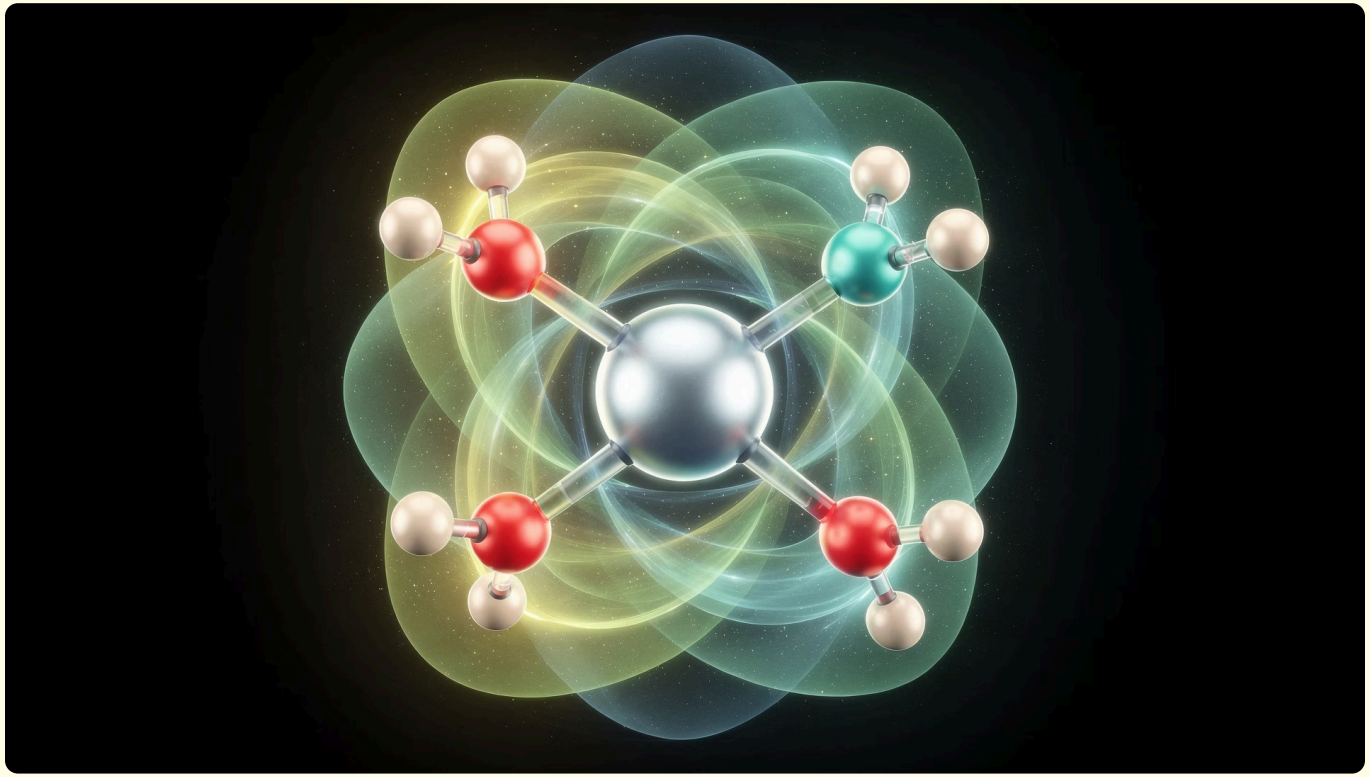
R–X + Mg → R–Mg–X

- R: alkil veya aril grubu; X: halojen (Cl, Br, I)
- Heterojen yüzey reaksiyonudur; magnezyum yüzeyindeki pasif oksit tabakası (MgO) aşılarak başlar
- Bir indüksiyon periyodu mevcuttur: reaksiyon başlamadan önce belirli bir enerji bariyerinin aşılması gerekir

Çözücünün Yapısal Rolü

Reaksiyonda kullanılan çözücü (dietil eter veya THF) yalnızca bir taşıyıcı değil, reaktifin yapısının ayrılmaz parçasıdır.

- Magnezyum atomu, Grignard bileşiğinde elektron eksikliği olan bir merkezdir
- Eter moleküllerindeki oksijen, ortaklanmamış elektron çiftlerini magnezyuma sunar (koordinasyon)
- Magnezyum tetrahedral geometriye kavuşur; reaktif kararlı ve homojen hale gelir

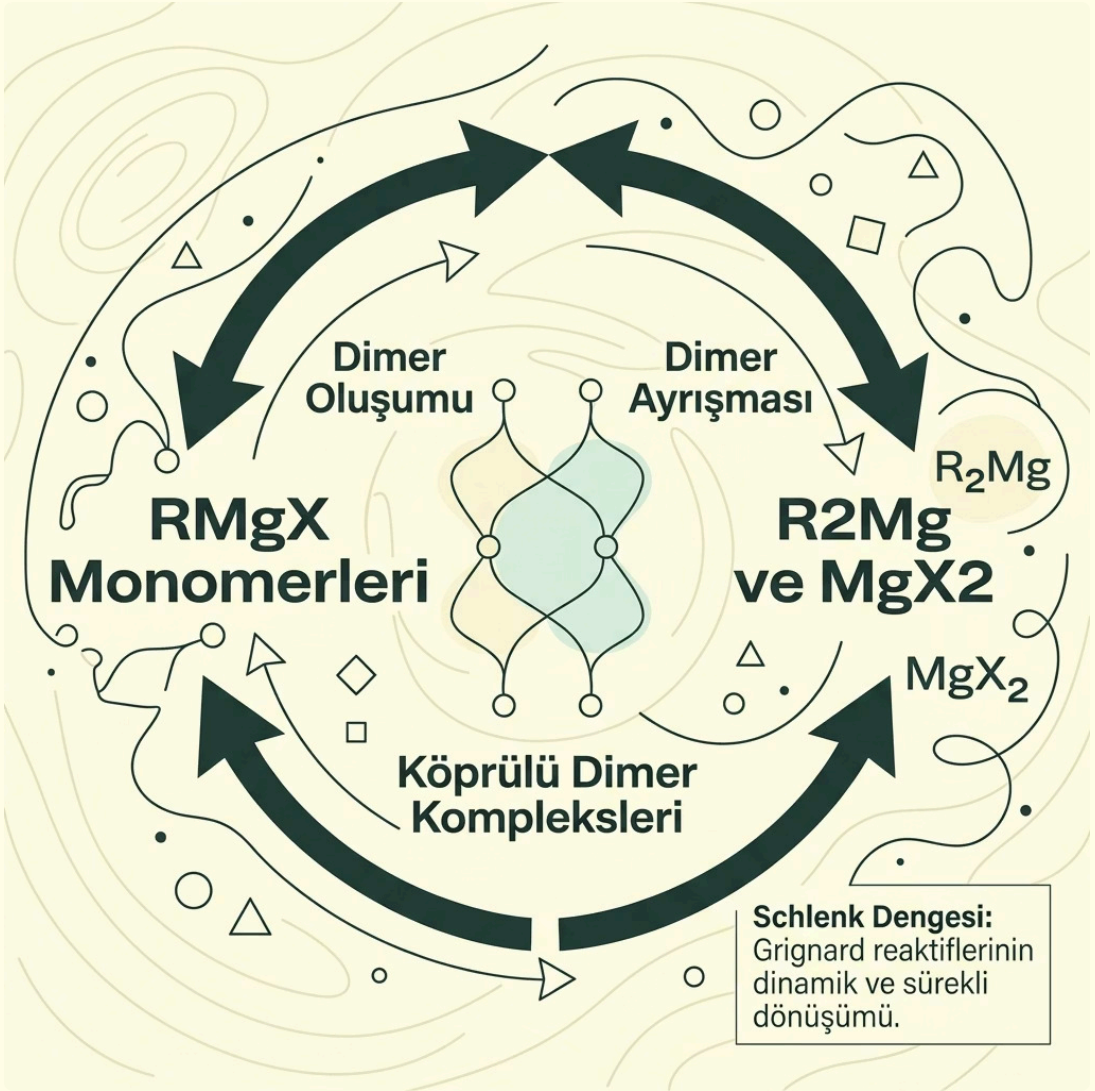


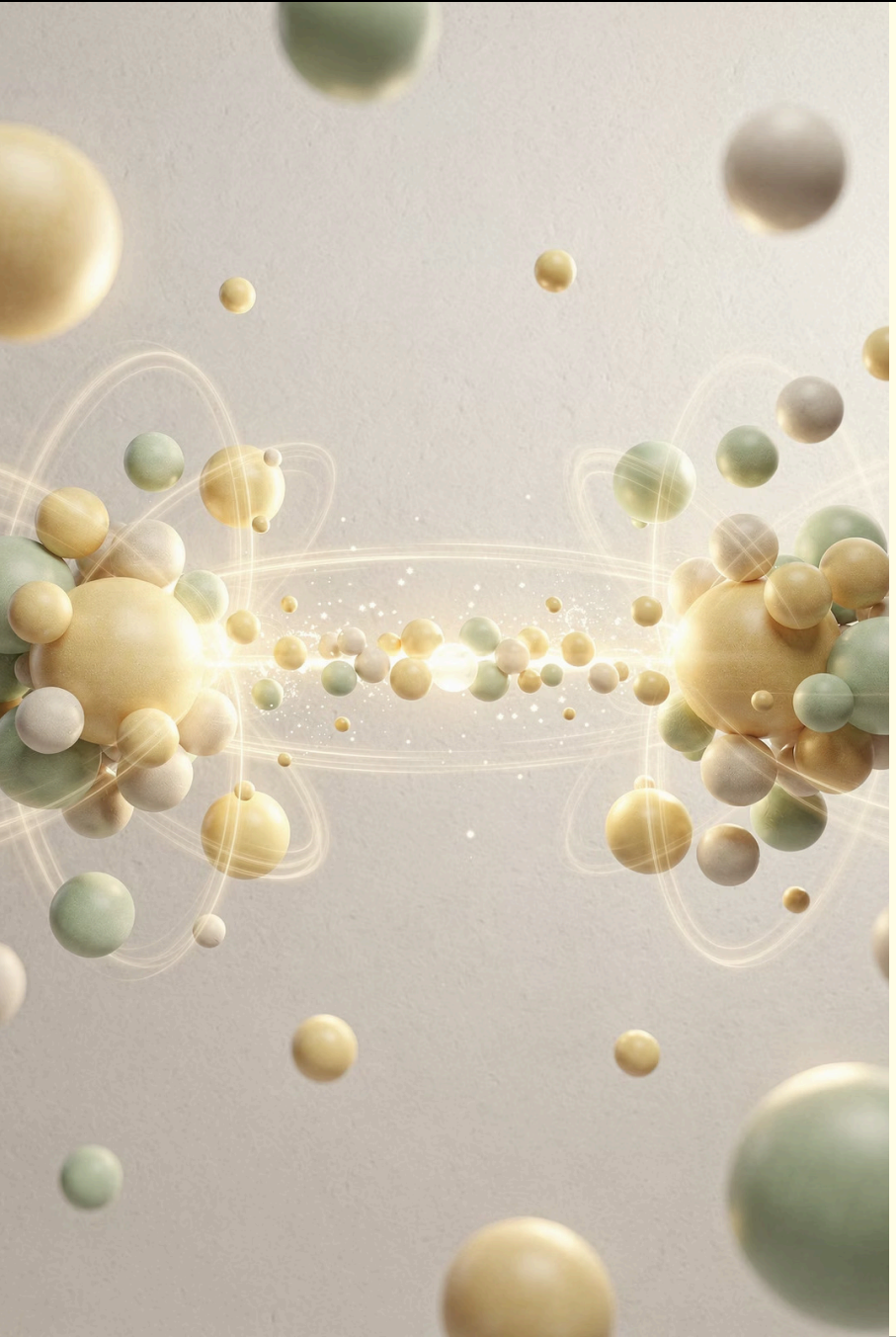
Schlenk Dengesi: Karmaşıklıktaki Düzen

Çözelti ortamında Grignard reaktifi, basit RMgX formunun ötesinde dinamik bir denge halinde bulunur:

$$2\ RMgX \rightleftharpoons R_2Mg + MgX_2$$

- Monomerler, dimerler ve daha büyük kümeler (agregatlar) arasında sürekli dönüşüm gerçekleşir
- Halojen atomları iki magnezyum arasında köprü kurarak dimerik yapılar oluşturur
- 2017 tarihli hesaplamalı çalışmalar, bu dengenin çözücü dinamikleriyle yönetildiğini ve koordinasyon sayısı değişimlerinin kilit rol oynadığını ortaya koymuştur





Schlenk Dengesi: Düzensizlik mi, Tampon mu?

Bu karmaşık denge ilk bakışta rastgelelik izlenimi verebilir; oysa tersini göstermektedir.

Tampon Mekanizması

Monomerlerin, dimerlerin ve halojenürlerin sürekli dönüşümü, ortamdaki nükleofil konsantrasyonunu düzenleyen bir tampon mekanizması gibi işlemektedir.

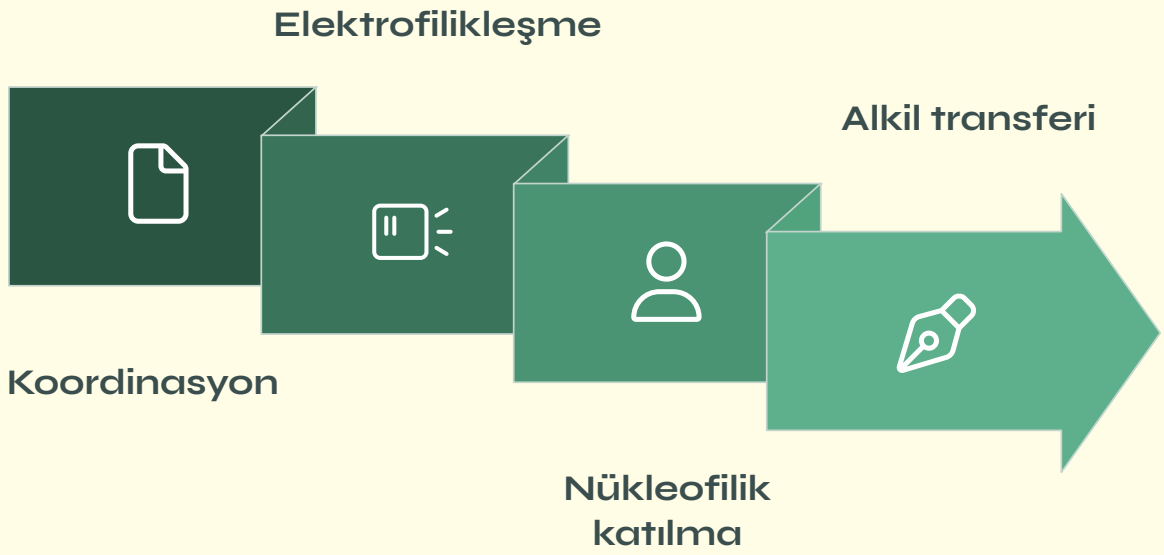
Uyarlanabilir Sistem

Sistem, ortamın şartlarına (konsantrasyon, sıcaklık, çözücü türü) göre en uygun konfigürasyonu alacak biçimde kurgulanmıştır.

> *Cansız atomların bu denli karmaşık bir dengeyi sürdürmesi ve kararlı bir reaktivite sergilemesi, maddenin "başıboş" bırakılmadığını; onu belirli bir kalıba ve düzene sokan hassas ayarların bir yansımasıdır.*

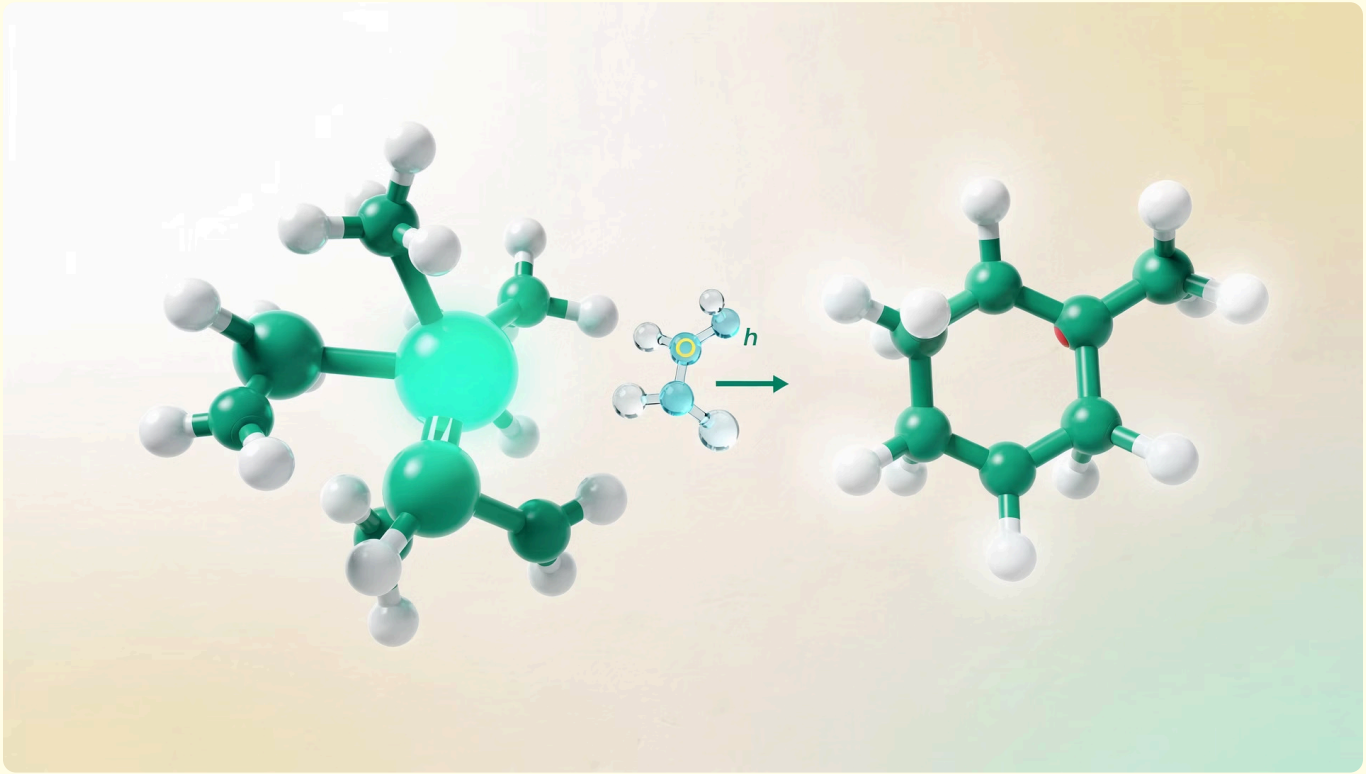
Nükleofilik Katılma: 1. ve 2. Adım

Grignard reaktifinin karbonil bileşiğiyle reaksiyonu nükleofilik katılma mekanizması üzerinden ilerler.



Koordinasyon adımında karbonil karbonu daha elektrofilik hale getirilirken, nükleofilik katılma adımında karbonil grubunun pi (π) bağı elektronları oksijene itilir ve yeni bir karbon-karbon bağı kurulur.

Nükleofilik Katılma: 3. ve 4. Adım



Alkoksit Ara Ürünü

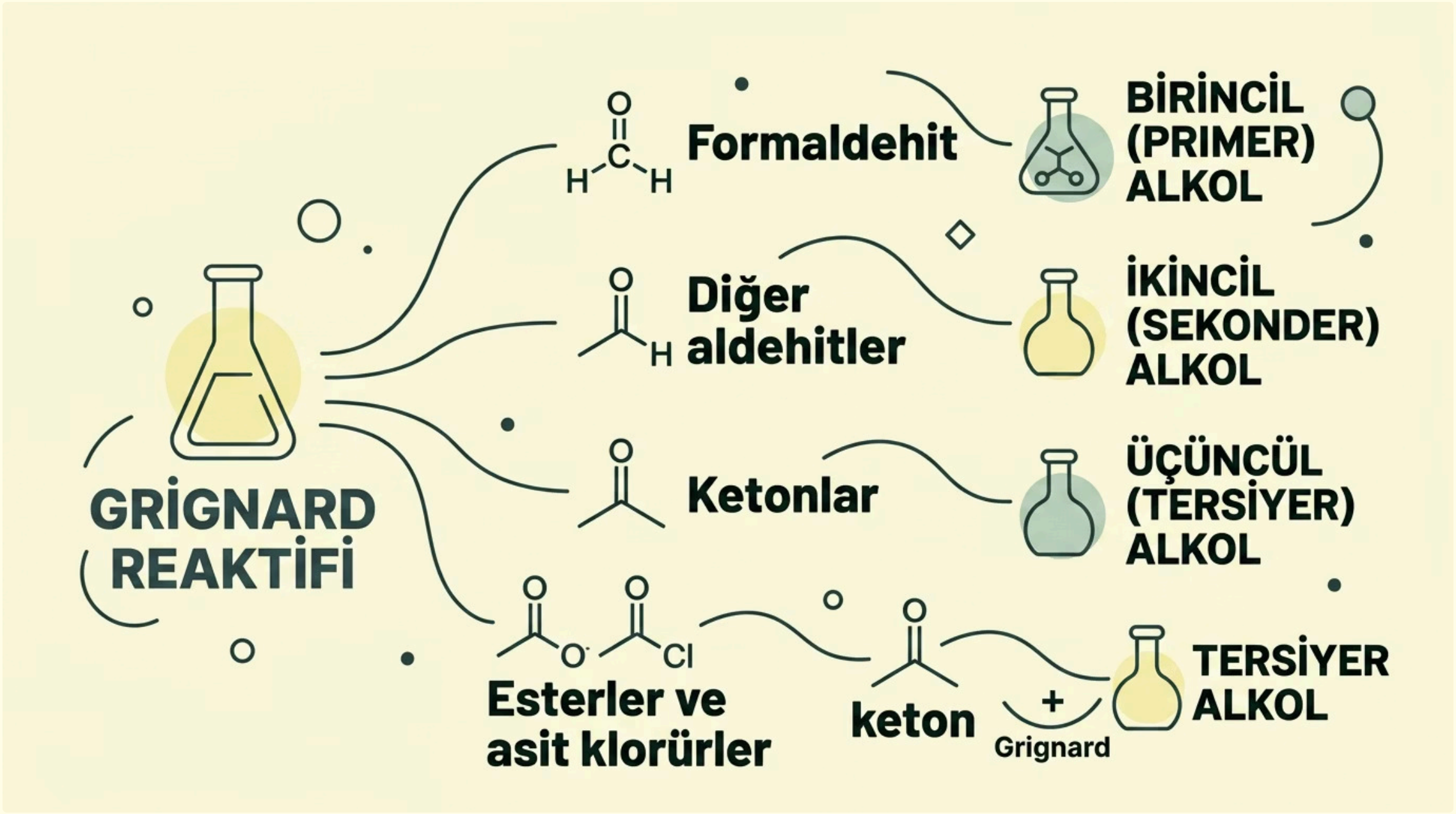
Yeni bir karbon-karbon bağı kurulur; karbonil oksijeni bir magnezyum alkoksit yapısına (R-C-O-MgX) dönüştürülür.

Hidroliz

Alkoksit, asidik sulu çözeltiyle işlendiğinde oksijen-magnezyum bağı kırılır; oksijen-hidrojen bağı kurulur ve hedef alkol serbest kalır.

Ürün Çeşitliliği: Karbonil Substratına Göre Alkol Sınıfları

Grignard reaktifinin hangi karbonil bileşiğiyle reaksiyona sokulduğu, elde edilecek alkol sınıfını belirler.



Yeşil Çözücü: 2-Metiltetrahidrofuran (2-MeTHF)

Geleneksel çözücüler (dietil eter, THF) yüksek uçuculuk, peroksit oluşturma riski ve suyla karışabilirlik gibi dezavantajlar barındırır.

Yenilenebilir kaynaklardan (mısır koçanı, bagasse) elde edilen **2-MeTHF** üstün bir alternatif olarak rapor edilmiştir:

- Kaynama noktası: 80 °C (THF'ye kıyasla 66 °C)
- Suyla karışabilirliği çok düşük → ekstraksiyon kolaylaşır, atık azalır
- Benzil ve alil Grignard reaktiflerinde verim artar, Wurtz kenetlenmesi azalır

Sürekli Akış (Continuous Flow) Kimyası

Grignard reaksiyonları ekzotermiktir; büyük ölçekte kontrolsüz ısı birikimi runaway reaksiyona ve patlamaya yol açabilir.

Isı Kontrolü

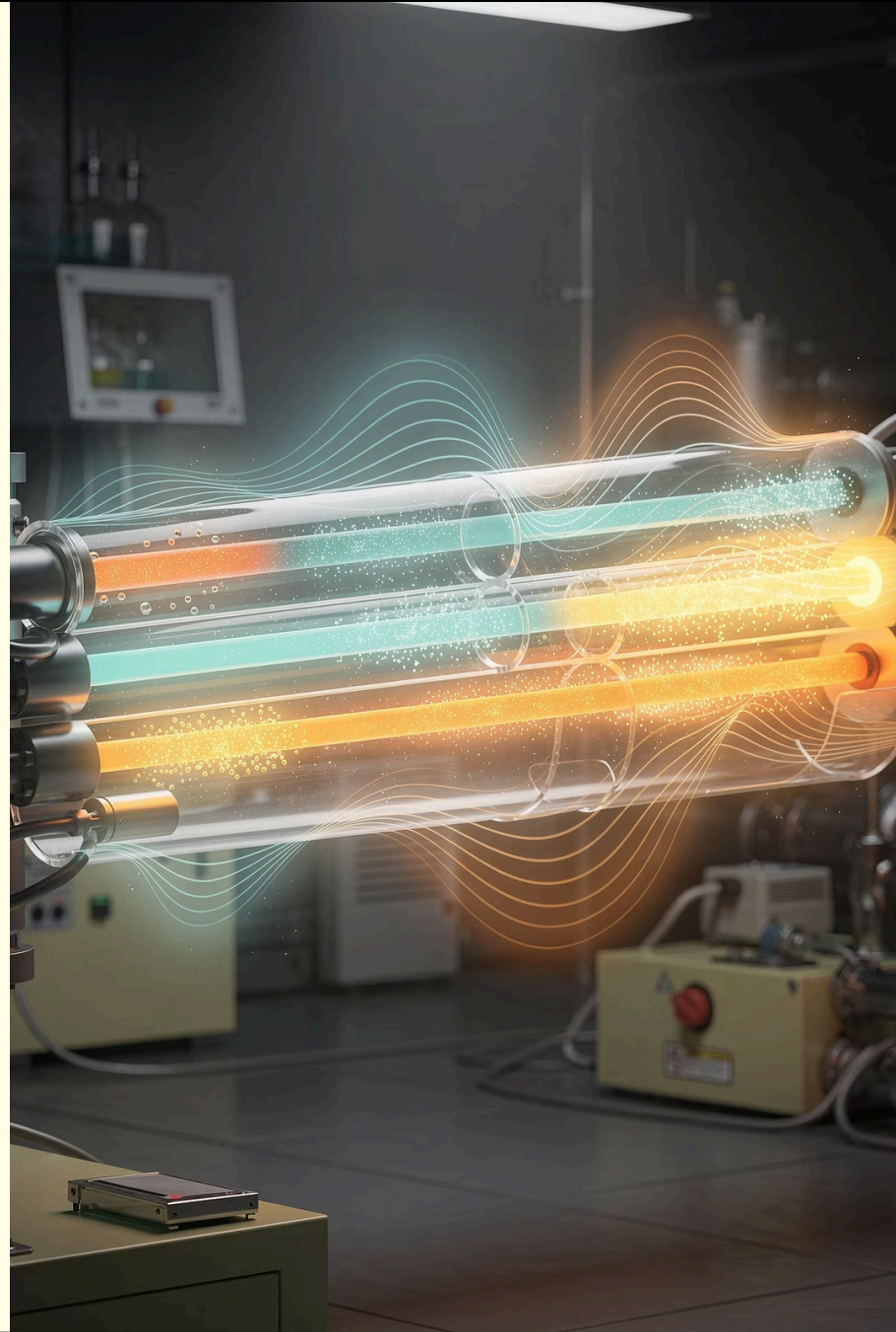
Akış reaktörlerinde reaktanlar dar kanallardan geçirilir; yüzey alanı/hacim oranı maksimize edilir, ısı hızla uzaklaştırılır.

Anlık Üretim

Organik halojenür çözeltisi, magnezyum dolgulu kolondan geçirilerek anlık (on-demand) Grignard üretimi sağlanır; elektrofille hemen birleştirilir.

Anlık İzleme

IR ve NMR entegrasyonuyla Schlenk dengesi ve reaksiyon ilerleyişi anlık izlenir.



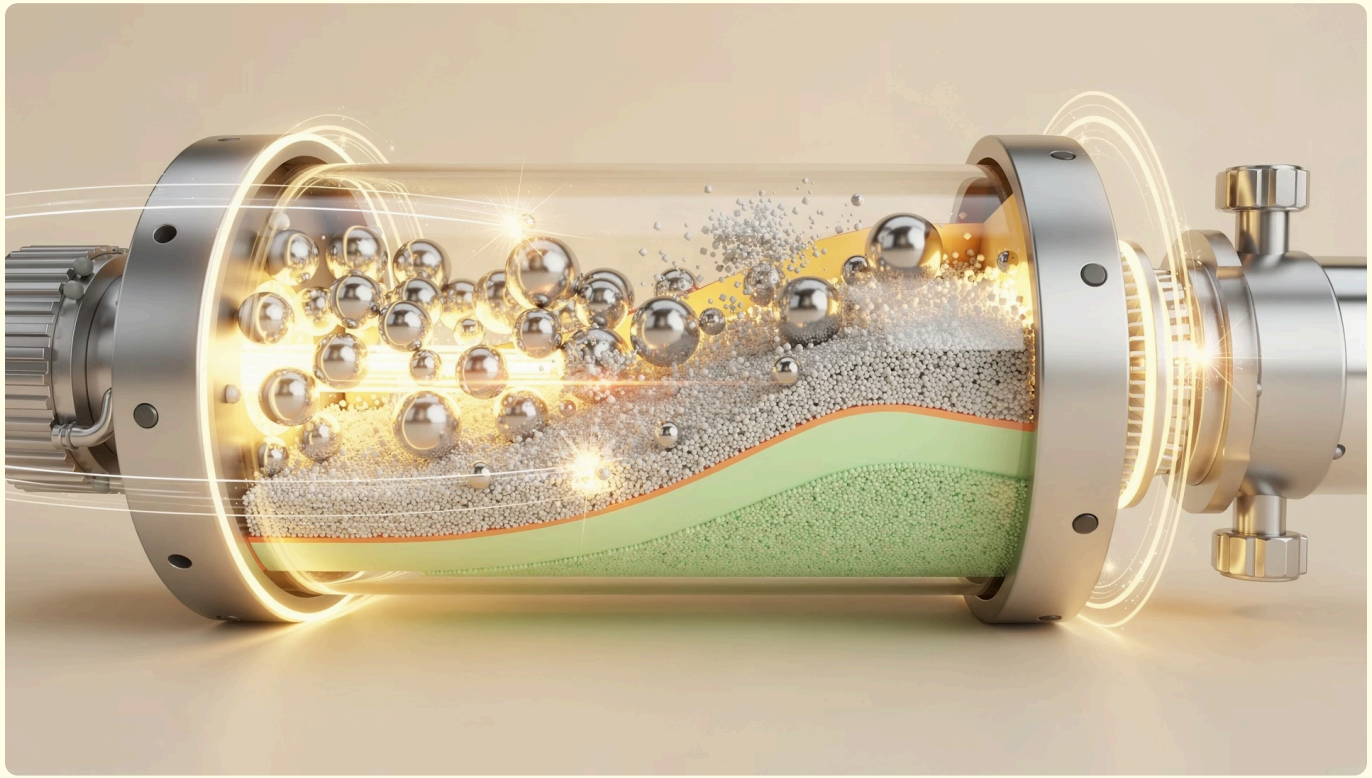
Stereoseçici Sentez ve Kiral Ligandlar

Birçok ilaç molekülü kiraldir; biyolojik sistemler de kiral olduğundan yalnızca belirli enantiomer etkinlik gösterir.

- Grignard reaksiyonları doğası gereği rasemik ürün verir
- Binaptol türevleri veya kiral diaminler (örn. 1,2-diaminosiklohekzan türevleri) magnezyuma koordine edilerek nükleofilin karbonil grubuna yaklaşım yönü kısıtlanır
- 2022–2024 literatüründe %95'in üzerinde enantiomerik fazlalık (ee) ile tersiyer alkol sentezi rapor edilmiştir

%95 üzerinde enantiomerik fazlalık (ee) — 2022–2024 literatürü

Mekanokimya: Çözücüsüz Sentez



Bilyeli öğütme (ball milling) yöntemiyle katı hal Grignard reaksiyonları geliştirilmiştir.

- Magnezyum ve organik halojenür mekanik kuvvetle etkileşime sokulur
- Çözücünün sağladığı stabilizasyon olmaksızın, macun formunda Grignard benzeri reaktifler oluşturulabilir
- Bu reaktiflerin alkol sentezinde kullanılabildiği gösterilmiştir

Tramadol Sentezi: Hammaddeden Şifaya

Analjezik Tramadol'ün sentezi, endüstriyel Grignard uygulamalarının en bilinen örneğidir.

Grignard Reaktifi

3-metoksifenilmagnezyum bromür

Substrat

2-((dimetilamino)metil)sikloheksanon (Mannich bazı)

İzomer Kontrolü

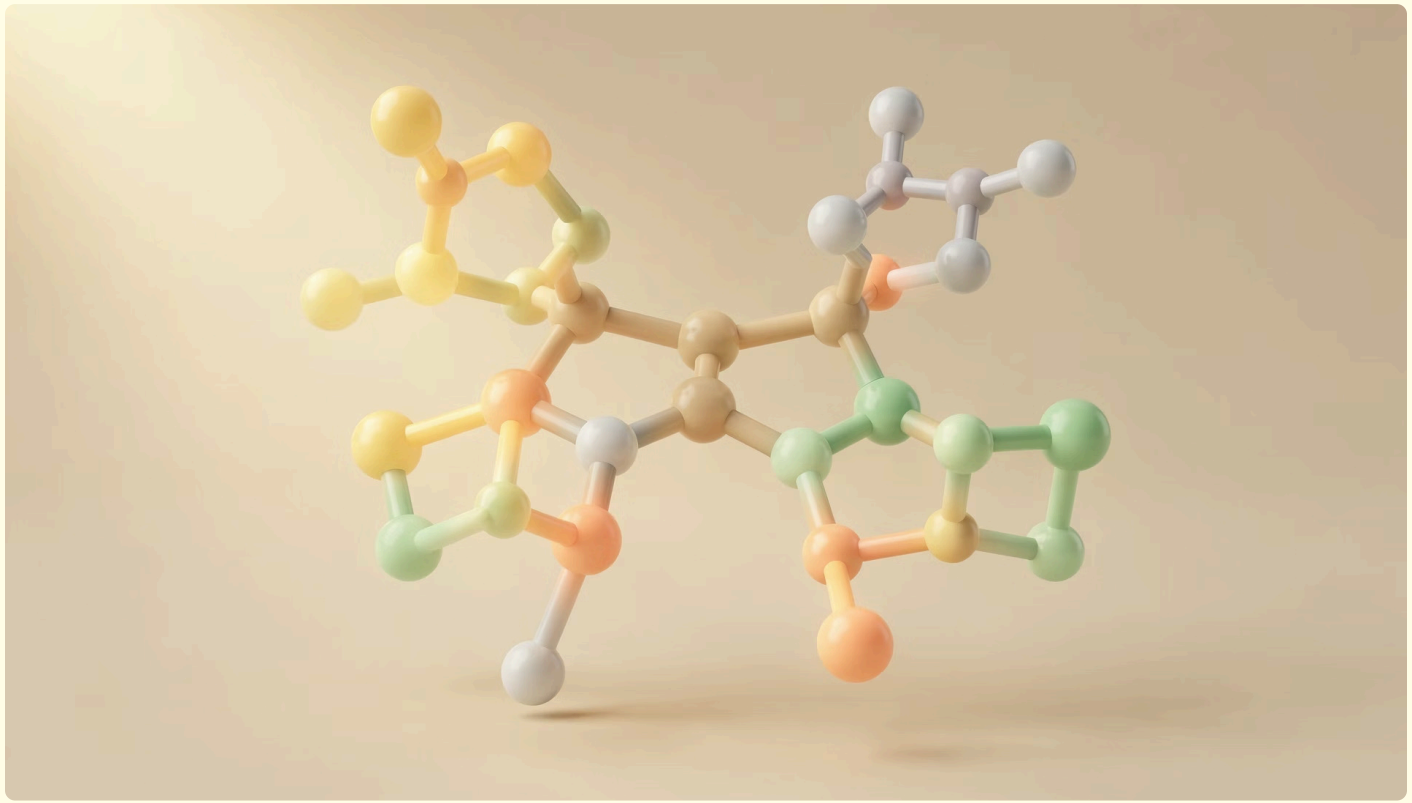
Reaksiyon cis/trans izomer karışımı verir; farmakolojik aktivite cis izomerine aittir

Optimizasyon

Sıcaklık, çözücü türü ve lityum tuzu katkısıyla cis/trans oranı hassas biçimde ayarlanır

> *Toksik bromobenzen ve sikloheksanon türevlerinin şifa veren bir ilaca dönüştürülmesi, hammaddede bulunmayan özelliklerin ancak belirli bir düzen ve kompozisyonla açığa çıktığını göstermektedir.*

Tamoksifen Sentezi



Meme kanseri tedavisinde kullanılan Tamoksifen'in sentezinde Grignard reaktifleri kilit rol üstlenir.

1 Tersiyer Alkol Oluşumu

Aril Grignard reaktiflerinin ketonlara katılmasıyla tersiyer alkoller oluşturulur.

2 Dehidratasyon

Bu alkoller dehidratasyon (su çekilmesi) işlemine tabi tutularak trifeniletilen iskeleti inşa edilir.

3 Moleküler Mimari

Grignard reaksiyonu, moleküler mimarinin temel taşlarını döşeyen inşa süreci olarak işlev görür.

Terpen Alkolleri: Linalool ve Geraniol

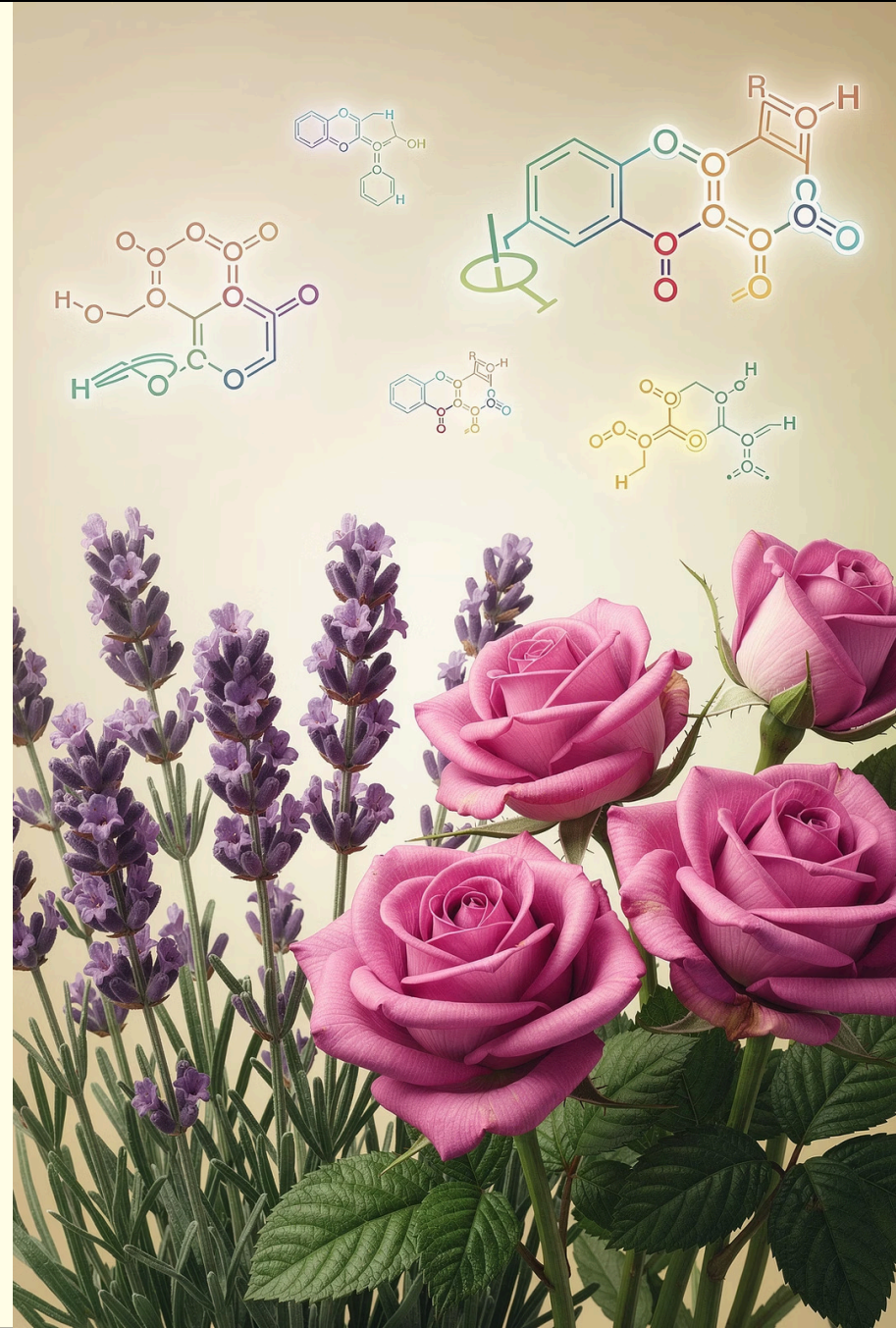
Parfüm ve kozmetik endüstrisinde kullanılan terpen alkolleri, vinil veya alil Grignard reaktifleriyle sentezlenir.

Hammadde

Basit hidrokarbon birimleri (isopren) → hoş kokulu ve antimikrobiyal kompleks yapılar

Modern Yöntemler

2023–2024 literatüründe bu sentezlerin sürekli akış reaktörlerinde ve 2-MeTHF ile gerçekleştirildiği rapor edilmiştir

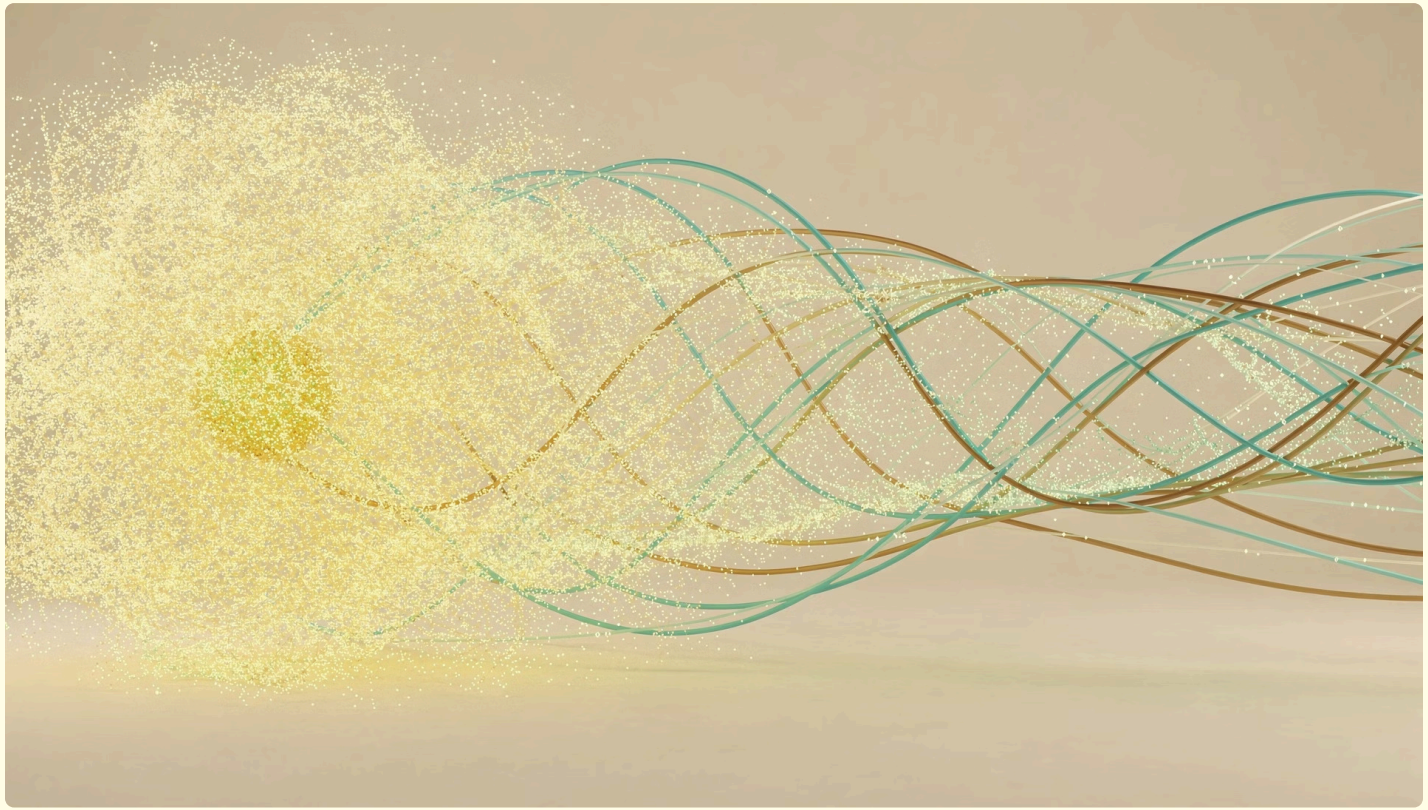


Atom Ekonomisi ve Katalitik Yöntemler

Yeşil Kimya anlayışı, başlangıç maddelerindeki tüm atomların nihai üründe yer almasını (atom ekonomisi) hedefler.

- Grignard reaksiyonları katılma reaksiyonu olduğundan atom ekonomisi potansiyeli yüksektir
- Ancak oluşan magnezyum tuzları (Mg(OH)Br) atık olarak kalır
- Çinko veya demir katalizörlüğünde geliştirilen Grignard benzeri reaksiyonlar bu atık yükünü azaltmayı hedeflemektedir

Failin Kimliği: "Nükleofil Saldırır" mı?



Ders kitaplarında kullanılan "Grignard reaktifi karbonile saldırır" ifadesi epistemolojik açıdan incelenmeye değerdir.

Gerçekte Olan

Elektron yoğunluğu yüksek bölgeden (karbon δ-) elektron yoğunluğu düşük bölgeye (karbonil karbonu) elektromanyetik kuvvet yasaları gereği bir elektron akışı gerçekleştirilmiştir.

Epistemolojik Not

Molekül "saldırmaya" karar vermez; tabi kılındığı fiziksel yasaların gereği olarak hareket eder. Yasa, hareketi tanımlar; hareketi başlatan ve var eden güç değildir.

Hammadde ve Sanat Ayrımı

Grignard reaksiyonu, hammadde ile sanat arasındaki farkı anlamamız için keskin bir örnek sunar.

Hammadde

Metalik magnezyum, alkil halojenür, keton — tek başlarına ağrı kesici veya hoş koku özelliği taşımaz; magnezyum atomunda "ağrı kesme" yoktur.

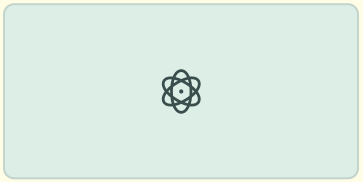
Sanat

Sentez ürünü (Tramadol, Linalool), hammaddelerinde bulunmayan yepyeni özellikler (emergent properties) taşır — belirli bir reseptöre bağlanma, ağrıyı dindirme, koku uyarısı.

> *Bu özellikler, atomların belirli bir gaye için belirli bir düzenle bir araya getirilmesinden kaynaklanan "Sanat"tır. Atomların şuurundan değil, onlara atfedilmiş düzenden kaynaklandığı açıktır.*

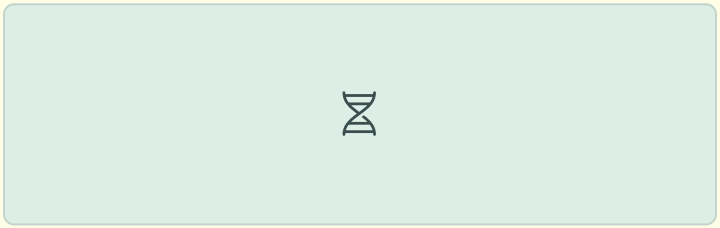
Sentez: Nizamın Katmanları

Grignard kimyası, birbirini kapsayan üç düzey üzerinden okunabilir.



Elementel Düzey

Magnezyumun elektronegatifliği, onu bu reaksiyon için hassas bir denge noktasına yerleştirir; ne fazla reaktif, ne yetersiz.



Moleküler Düzey

Schlenk dengesi, nükleofil konsantrasyonunu dengede tutar; çözücü koordinasyonu reaktifi kararlı kılar.

İşlevsel Düzey

Kiral kontrol ve stereoseçicilik, atomların uzaydaki dizilimini belirleyerek biyolojik reseptörlerle uyumlu moleküller inşa edilmesini mümkün kılar.

> *Kimyager, bu nizamı "yaratan" değil; var olan düzeni keşfeden ve atomları belirli bir sanat eserine dönüştürmek için bu yasaları kullanan bir vesiledir.*